

药品上市许可的委托生产质量管理

陈立新

药品上市许可与委托生产

药品上市许可(Marketing Authorization Holder, MAH)制度是指药品研发机构，科研人员，药品生产企业等主体，通过提出药品上市申请许可申请并获得药品上市许可批文，并对药品质量整个生命周期内承担主要责任的制度。在该制度下上市许可持有人和生产许可持有人可为同一主体或为二个相互独立的主体。根据自己的条件或其他的考虑上市许可持有人可以自己生产或委托其他生产企业进行生产(Contract Manufacturing Operations, CMO)。

委托生产(Contract Manufacturing Operations, CMO)上市许可持有人根据自己的条件或其他的考虑将药品生产委托其他有资质的药品生产企业进行生产。并对被委托生产的药品在生产质量，注册，安全健康和环保合规等进行监管。以达到保证药品的安全有效和有效供应，减低和控制整个委托生产给药品使用人风险和自身的法律责任。委托生产包括了，制造（生产和包装），委托检测，储运。

本材料仅讨论MAH的委托生产的制造和质量管理要求和流程。

MAH与CMO生产质量的组织架构

核心团队

质量管理

工艺技术

注册法规

供应链管理

重要团队

财务管理

工程设施

HSE

MAH/CMO生产质量管理体系

CMO生产质量管理的内容



1. CMO目标伙伴的选择

1.1 合作伙伴的选择涉及部门

生产，质量，实验室，工艺技术，HSE, 法规注册，
供应，工程，采购，法务和财务。

1.2 委托生产的要求：

工艺要求

业务要求

供应市场要求

注册标签要求；

1. CMO目标伙伴的选择（续）

1.2 委托生产的要求（续）：

质量要求：

HSE要求：

公用设施：

产品特点：

产品防伪要求。

知识产权保护要求。

保密协议的签订要求。

1. CMO目标伙伴的选择（续）

1.3 委托目标主体的初选

过去和现有的合作伙伴；内外部推荐；行业信息。

可以选择一些指标进行量析。

开展尽职预调查。

1. CMO目标伙伴的选择（续）

1.4 尽职调查

尽职调查团队的建立，各个功能要制订要求和标准。

文件查阅和相关人员的面试，按照事先确定的标准进行尽职评估。

尽职调查主要关注点：

企业的基本情况，企业所在地政府政策和环保要求，基础设施和能源保障等外部环境。

企业的财务情况。

企业的生产质量管理体系和实际运行情况。

企业现有产品与拟委托生产产品的相关性。企业的知识产权保护措施。

1. CMO目标伙伴的选择（续）

1.4 尽职调查

尽职调查主要关注点（续）

企业的生产质量管理体系和实际运行情况。

企业现有产品与拟委托生产产品的相关性。企业的知识产权保护措施。

企业现有厂房设施，生产设备，仓库等与拟委托生产产品的评估。

企业安全健康和环保的体系和运行情况。

企业近三年在质量，安全健康和环保方面的奖惩记录-趋势判断

1. CMO目标伙伴的选择（续）

1.5 尽职调查报告

尽职调查评估结论

推荐企业的尽职调查报告包括发现项和建议

缺陷项的差距分析。

缺陷项目关闭需要的资源和时间。

被委托人对缺陷项目的态度。

评估各功能发现的严重缺陷项目后推荐候选人。

可以进行量化分析比较候选人的程序。

CMO生产质量管理的内容



2. 技术转移前准备

2.1 MAH/CMO 管理团队

2.1.1 管理团队的基本组成

2.1.2 管理团队的基本职责

2.1.3 MAH/CMO生产质量管理体系的建立

2. 技术转移前准备（续）

2.2 技术转移准备

2.2.1 技术转移计划和方案

文件准备：PFD；分析方法；MFG/PKG批记录的准备；
尽职调查报告；审计报告和注册法规文件

技术评估：被委托方技术能力；FUME和计算机系
统的验证确认；HSE评估报告；考虑小试批（工程批）

2. 技术转移前准备（续）

2.2.1 技术转移计划和方案（续）

质量评估：决定产品稳定性方案；

分析方法转移要求和方法验证计划；

起草质量协议；

提供CM的质量要求；

和技术一起鉴别被委托方技术能力；

跟踪质量审计和尽职调查缺陷项目的整改状态；

其他评估的建议-工程；IT；供应和注册法规等

注册评估：鉴别法规要求，制定注册时间表；准备递交的策略文件
纸盒，说明书等注册活动计划的执行跟踪。

2. 技术转移前准备（续）

2.2.1 技术转移计划和方案（续）

供应链要求和文件：

原料的供应和控制；

包材的供应和控制；

采购和供应流程的确定；

计划和生产管理

2. 技术转移前准备（续）

2.2.1 技术转移计划和方案（续）

整体评估：技术评估的改进；生产工艺差距的改进；法规差距的改进；产品试验，质量控制要求；供应链评估；设施设备，原辅材料清单；可能的固定资产投资项目；GMP或HSE的修改培训

2.2.2 项目实施计划

试验批次；各阶段的目标；可能需要的资源和原料辅料供应的方法。

2. 技术转移前准备（续）

2.2.3 技术转移前的文件批准

商业化合同的准备（药品供应合同）；

质量协议；

实验室的认证；

技术转移方案起草和批准；

PFD文件批准；

原辅材料供应商的审计，质量审计；HSE 审计。

验证主计划（被委托方准备）

2. 技术转移前准备（续）

2.2.4 试验批（工程批）的生产

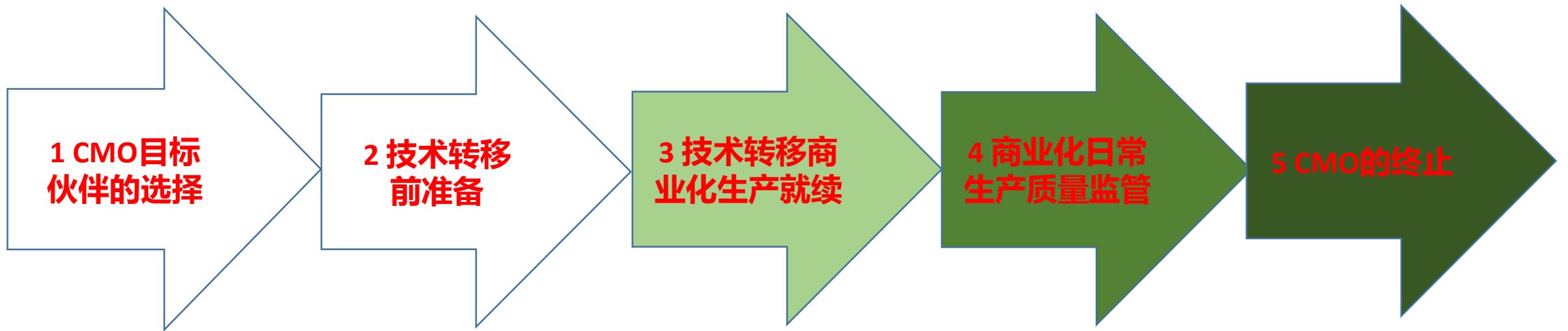
批次的确定；

小试和工艺放大；

确定批准大小

2.2.5 PV方案的批准

CMO生产质量管理的内容



3. 技术转移和商业化生产就续

4.3.1 工艺验证方案的执行

4.3.2 工艺验证报告的审核批准

4.3.3. 商业化生产就续

技术转移报告批准

批准生产记录和批包装记录的准备批准

MRD批准

PFD批准

3. 技术转移和商业化生产就续

4.3.3. 商业化生产就续(续)

质量和HSE审计行动项目的关闭评估

其他需要完成的项目但不影响本阶段的事宜

商业化生产中需要特别监管的建议。

或重大缺陷发现导致的CM终止建议

3. 技术转移和商业化生产就续（续）

4.3.4 商业化生产的启动

商业化生产的批准

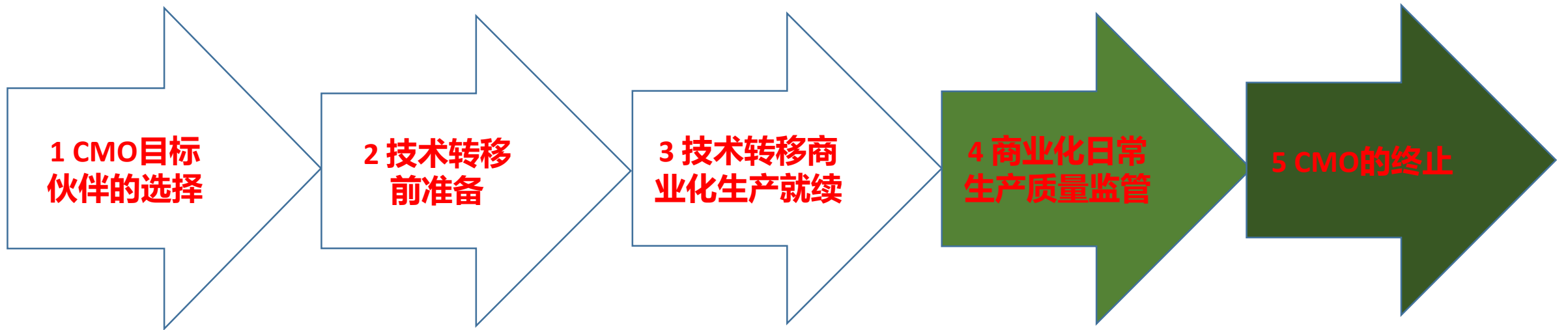
MAH/CM批准

,

市场销售的批准

MRD批准

CMO生产质量管理的内容



4. 商业化的日常生产质量监管

通过利用外部的资源，在和委托生产人的共同监管下成为患者可以信赖的能持续稳定，提供安全可靠药品的药品持有人。

安全第一 质量至上 业务合规 风险可控地生产药品。

质量协议年度审核

制造协议年度审核

供应协议年度审核

年度稳定性审核

月度季度的分析报告

PFD年度审核

风险年度评估

年度产品回顾

质量审计

生产质量系统回顾

委托人合规报告

年度委托生产评估

质量计划执行跟踪

健康安全环保评估

生产计划与作业排程

委托方生产，分析和批释放

持有人的批释放，发运

4. 商业化的日常生产质量监管

4.1 合作伙伴的关系维护

双方的管理决策对接的团队

双方的执行层面对接团队

确立议事规则，明确各自的功能和职责，沟通的要求与期望。

4.4 商业化的日常生产质量监管（续）

4.2. 日常的生产 and 监管

材料释放和批释放和发货：

生产方：计划-生产排程-生产；原辅材料，包材释放，产品分析检验

委托方和生产方：批释放

双方执行层面团队进行管理：

偏差处理； 变更管理； NTM； 投诉处理；

召回；质量趋势分析；质量计划的跟踪；CAPA跟踪等

4.4 商业化的日常生产质量监管（续）

4.2. 日常的生产 and 监管（续）

年度管理内容：

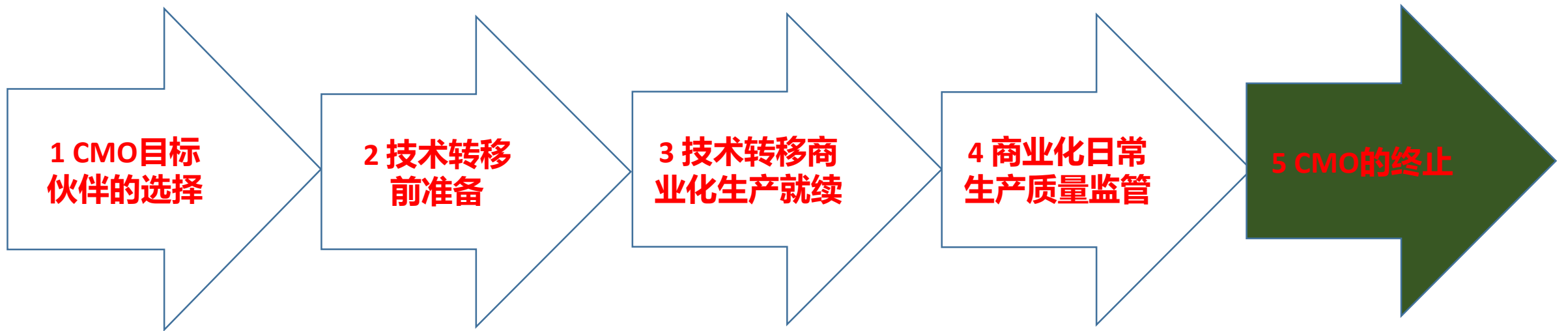
产品年度回顾；质量系统回顾；质量计划执行；质量审计；质量协议回顾

稳定性报告；制造责任书回顾

CMO年度回顾

监管指标回顾

CMO生产质量管理的内容



4.5 CMO的终止

4.5.1 终止计划的制定

审核相关的CM合同，明确需要修改或附加的协议

机密信息的处理，专利权的终止

质量条款的执行，明确稳定性试验，重大事件的报告与投诉处理的界限

注册法规的更新

产品转移到其他地方生产的要求

4.5 CMO的终止（续）

4.5.1 终止计划的制定（续）

专用设备的处理（如果设备是委托方的财产）

原辅材料和包装材料的处理 终止通知

供应计划（库存计划）

法规要求的处理 HSE责任书

财务的处理

4.5 CMO的终止（续）

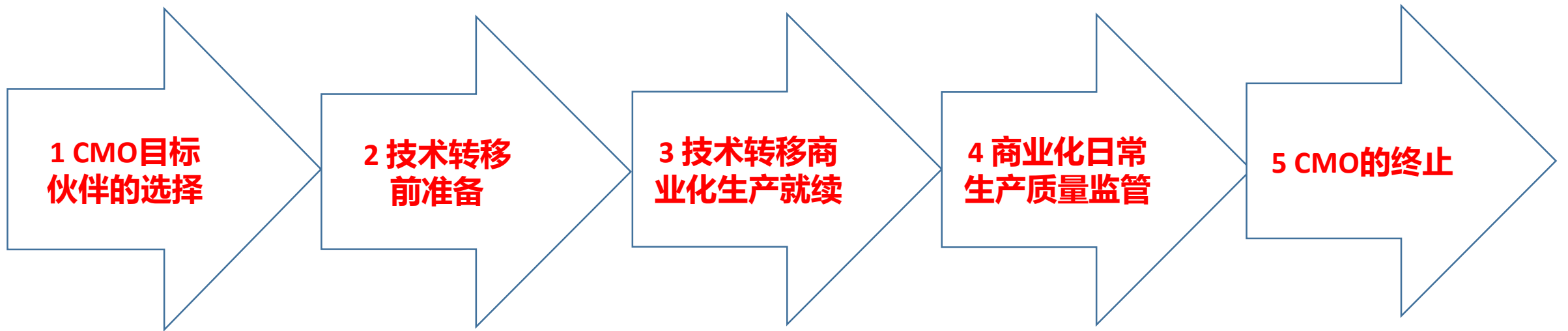
4.5.2. 终止计划的执行

执行计划的行动

保留行动的文件记录

4.5.3. 变更控制管理

CMO生产质量管理的内容



谢谢！